

16/12/97

10:53

BIOGLAN AB 46 40 291955 → 084409550

BG01208

NR. 010

GOS

9

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 44 00 770 C 1

⑤① Int. Cl. 8:  
A 61 L 15/44  
A 61 L 15/20  
A 61 M 37/00  
A 61 K 31/565

⑳ Aktensichen: P 44 00 770.1-45  
㉑ Anmeldetag: 13. 1. 94  
㉒ Offenlegungstag: —  
㉓ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 2. 2. 95

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,  
56567 Neuwied, DE

⑦④ Vertreter:  
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

⑦② Erfinder:  
Meconl, Reinhold, Dipl.-Ing. (FH), 56567 Neuwied,  
DE; Seibert, Frank, 53557 Bad Honningen, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE	39 33 460 A1
EP	02 85 563 A2

⑤⑥ Wirkstoffhaltiges Pflaster zur Abgabe von Estradiol mit mindestens einem Penetrationsverstärker, Verfahren  
zu seiner Herstellung und seine Verwendung

⑤⑦ Ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe  
von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen  
Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus  
einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhalti-  
gen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern und  
mindestens einem Penetrationsverstärker hergestellt ist und  
einer wiederablösbaren Schutzschicht ist dadurch gekenn-  
zeichnet, daß der Penetrationsverstärker aus Substanzen auf  
Basis von Carbonsäuren ausgewählt ist.

BEST AVAILABLE COPY

DE 44 00 770 C 1

DE 44 00 770 C 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 44 00 770 C1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen an die menschliche oder tierische Haut unter Verwendung von Haftklebern und mindestens einem Penetrationsverstärker, seine Verwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Östrogenhaltige Pflaster sind bereits bekannt. Sie weisen jedoch die Nachteile auf, daß sie entweder Ethanol enthalten oder die potentielle Gefahr besitzen, daß der Wirkstoff im Laufe der Zeit rekristallisiert oder daß sie Estradiol nicht in einer für eine Therapie ausreichenden Menge freisetzen.

Aus der DE-OS 32 05 258 und der EP 0 285 563 ist bekannt, Estradiol und Ethanol gleichzeitig in einer Pflasterformulierung zu verabreichen. Die Herstellung dieses Pflasters ist jedoch sehr aufwendig und der Tragekomfort nach Applikation aufgrund der fehlenden Flexibilität gering.

Die EP 0 285 563 beschreibt ein transdermales therapeutisches System für die kombinierte Applikation von Östrogenen und Gestagenen. Das Reservoir enthält die Wirkstoffformulierung, gegebenenfalls eine Membran sowie Ethanol als perkutanes absorptionsverbesserndes Mittel. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird dabei hauptsächlich von der Membran gesteuert. Der Kleber hat bei dem dort beschriebenen Pflaster lediglich die Funktion, das Pflaster auf der Haut zu befestigen. Daß er einen Beitrag zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung zu leisten vermag, ist nicht seine Hauptaufgabe, sondern lediglich ein — möglicherweise sogar unerwünschter — Nebeneffekt. Es handelt sich hierbei um ein sogenanntes "Beutelpflaster", da sich die Wirkstoffzubereitung in einem Beutel, bestehend aus undurchlässiger Rückschicht und Membran mit Kleberschicht befindet. Infolge seines komplizierten Aufbaues ist die Herstellung des Pflasters sehr aufwendig, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann in einem weiteren Arbeitsgang zu einem Pflaster zusammengefügt werden müssen.

Die EP 0 275 716 beschreibt ein zweischichtiges transdermales System zur simultanen Verabreichung von einem oder mehreren Östrogenen, die in der Polymerschicht gelöst oder mikrodispersiert sind. Die Haftschicht enthält dabei außer den Wirkstoffen Substanzen, die die transdermale Absorption verbessern. Polymer- und Haftschicht können aus Polyacrylaten, Silikonen oder Polyisobutylenen bestehen.

In der EP 0 072 251 ist eine flexible, flüssigkeitsabsorbierende, medikamentöse Bandage beschrieben. Das an der flexiblen Rückschicht befestigte Substrat besteht aus einer hydrophilen Matrix auf der Basis von hydrophilen hochmolekularen Polysacchariden und/oder Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren und anderen Polymeren sowie einer flüssigen Phase auf der Basis einer Lösung oder Emulsion aus Kohlehydrat, Proteinen und mehrwertigen Alkoholen sowie verschiedenen Wirkstoffen, u. a. auch Hormonen. Wesentliches Merkmal dieser Erfindung ist der feuchtigkeitsspeichernde Kleber.

Die EP 0 328 806 beschreibt ein membranfreies, transdermales therapeutisches System, dessen Matrix aus einem Polyacrylatkleber, einem Lösemittel, einem Polyoxyethylenester als Penetrationsverbesserer und Östrogen, dessen Derivaten und Kombinationen davon besteht.

In der WO 87/07 138 ist ein Estradiol-Pflaster auf der Basis einer Rückschicht, einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix und einem Haftkleber, der mit einer wiederablösbaren Schutzschicht abgedeckt ist, beschrieben. Die Herstellung von Matrix und Haftkleber erfolgen in technologisch sehr aufwendigen Arbeitsvorgängen durch Homogenisieren, Entgasen, Beschichten, Trocknen und Vereinzeln. In einer Ausführungsform muß die Rückschicht sogar mit einem Haftkleber beschichtet werden, was einen weiteren Arbeitsgang bedingt. Das Zusammenfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang. Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 4 624 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieses Systems ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit einem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 0 186 019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk-Klebarzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

In der DE-OS 20 06 696 ist eine Pflaster oder ein Haftverband mit Systemwirkung beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet wird. Der Klebstofffilm kann aus einem Acrylat bestehen.

Die DE-OS 39 33 460 beschreibt ein östrogenhaltiges Wirkstoffpflaster auf der Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder mit Methacrylsäure in Kombination mit in Wasser quellbaren Substanzen.

In der EP 0 430 491 ist ein transdermales therapeutisches System beschrieben, das die Penetration von Estradiol verstärkende Bestandteile enthält. Dazu gehören ungesättigte Fettsäuren, deren Alkylester und Glycerin bzw. Alkandiole, wie z. B. Propandiol. Diese Formulierung hat jedoch die Nachteile, daß die ungesättigten Fettsäuren oxidationsempfindlich sind und somit einer chemischen Veränderung unterliegen und außerdem Propandiol während des Trocknungsvorganges unkontrolliert verdunstet und deshalb ein wirkstoffhaltiges Pflaster mit der geforderten konstanten Zusammensetzung nicht herzustellen ist.

Auch das in der EP 0 371 496 beschriebene transdermale System besitzt den Nachteil, daß es als Penetrationsverstärker Ölsäure enthält, die oxidationsempfindlich ist und auf diese Weise kein stabiles System herzustellen erlaubt, dessen Eigenschaften sich während der Lagerung nicht verändern.

Die EP 0 569 333 beschreibt ein Pflaster für die transdermale Verabreichung von Estradiol unter Verwendung

DE 44 00 770 C1

von Penetrationsverstärkern. Dazu gehören gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie Propylenglycol. Die ungesättigten Fettsäuren haben den Nachteil, daß sie oxidationsempfindlich sind und Propylenglycol während des Trocknungsvorganges in unkontrollierter Weise verdampft. Deshalb ist ein estradiolhaltiges Pflaster mit der erforderlichen konstanten Zusammensetzung, die sich auch während der Lagerung nicht verändert, nicht herzustellen.

Es hat sich außerdem gezeigt, daß haftklebende transdermale therapeutische Matrix-Systeme, die den Wirkstoff teilweise oder vollständig gelöst enthalten, Estradiol nicht in der Menge freisetzen, die für eine Therapie erforderlich ist. Es ist versucht worden, diesen Nachteil dadurch zu beheben, daß man die Fläche der Wirkstoffpflaster vergrößert hat. Das hat jedoch die Konsequenz, daß sich die Pflaster während der Applikationszeit teilweise ablösen. Dadurch ist der für die Therapie erforderliche vollflächige Kontakt zur Haut nicht mehr gewährleistet und die durch die Haut penetrierende Wirkstoffmenge schwankt in unzulässiger Weise. Eine Therapie mit einer konstanten Wirkstoffgabe ist so nicht zu gewährleisten.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben angeführten Nachteile zu vermeiden und ein östrogenhaltiges Pflaster zur Verfügung zu stellen, das den Wirkstoff in ausreichender Menge freisetzt und den Nachteil einer unakzeptablen Pflastergröße vermeidet.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe gelöst wird durch ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen, bestehend aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Haftkleber mindestens einen Penetrationsverstärker aus der Gruppe von Substanzen auf Basis Carbonsäuren enthält.

Zu den Substanzen auf Basis Carbonsäuren gehören Glycolsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Mandelsäure, 2-Hydroxyzimtsäure, 3-Hydroxyzimtsäure, trans-4-Methoxyzimtsäure, 2-Hydroxyoctansäure, Tropasäure, Gallussäure, Shikimisäure, Benzilsäure, Benzol-1,2,4-tricarbonsäure, Dimethyl-3-oxoglutarinsäure, 3-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 2-Oxoglutarinsäure, Brenztraubensäure, 4-Aminobuttersäure, 6-Aminohexansäure, 11-Aminoundecansäure, Asparaginsäure, 2-Aminobenzoessäure, 3-Aminobenzoessäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, 2-Phenylbuttersäure, 4-Phenylbuttersäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, trans-2-Dodecandisäure, Tridecandisäure, Tetradecandisäure, Pentadecandisäure, Diglycolsäure, Piperidin-4-carbonsäure, Pyrazin-2-carbonsäure, Pyrazin-2,3-dicarbonsäure, Pyridin-2-carbonsäure und Nicotinsäure, Pimelinsäuremonomethylester, Malonsäurediamid, Adipinsäurediamid, Bernsteinsäurediamid, Pyrazin-2-carbonsäurediamid.

Der Anteil an Penetrationsverstärkern auf Basis von Carbonsäuren beträgt 0,01 – 20 Gew.-%.

In einer Ausführungsform können Bestandteile des estradiolhaltigen Haftklebers Polymere sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Blockcopolymere, Polyisobutylene, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate, Polycaprolactame, Polycaprolactone, Ethylen-Ethylacrylat-Copolymer, Polyvinylether, Polyvinylacetale, Polyvinylacetate, Butyl-Kautschuke, Acrylnitril-Butadien-Copolymere, Polyethylen-glycole und Polymere auf der Basis von Acrylsäure- und Methacrylsäurederivaten. Diese Polymere sind in einer Konzentration von mindestens 6 Gew.-% in der estradiolhaltigen Klebmasse enthalten.

Das Wirkstoffpflaster kann klebrigmachende Harze in einer Konzentration von 5 – 94 Gew.-% enthalten. Diese sind dem Fachmann bekannt und in der US 5 126 144 beschrieben.

Das Wirkstoffpflaster enthält im Reservoir Estradiol oder seine pharmazeutisch unbedenklichen Derivate allein oder in Kombination mit Gestagenen in einer Konzentration von insgesamt 2 – 15 Gew.-%, und zwar in einem molaren Verhältnis von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten zu Gestagenen von 1 : 1 bis 1 : 10.

Das estradiolhaltige Reservoir kann mindestens einen Hilfsstoff aus der Gruppe enthalten, welche Farbstoffe, Füllstoffe, Alterungsschutzmittel, Weichmacher und Antioxidantien umfaßt. Diese Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 946 beschrieben. Das estradiolhaltige Reservoir enthält üblicherweise Hilfsstoffe in einem Anteil von bis zu 5 Gew.-%.

Das Wirkstoffpflaster kann aus einer einzigen oder mehreren Schichten bestehen. Die Dicke des wirkstoffhaltigen Reservoirs kann 0,02 – 1,0 mm betragen.

Die Materialien für die undurchlässige Rückschicht und die wiederablösbare Schutzschicht sind dem Fachmann ebenso bekannt (z. B. DE 38 43 239).

Das estradiolhaltige Reservoir kann aus Lösung, aus Dispersion oder auch aus der Schmelze erzeugt werden. Ferner kann das Reservoir aus mehreren Schichten bestehen.

Für den Fall, daß das Reservoir keine ausreichende Eigenklebrigkeit zur Haut aufweist, kann diesem mit einer Haftkleberschicht oder mit einem haftklebenden Rand versehen werden. Auf diese Weise ist gewährleistet, daß das transdermale Pflaster über den gesamten Applikationszeitraum auf der Haut haftet.

Ein besonders bevorzugter Aufbau des transdermalen estradiolhaltigen Pflasters ist das Matrixsystem, bei dem bekanntlich die Matrix die Steuerung für die Wirkstofffreisetzung übernimmt und diese dem 1. Gesetz nach Higuchi gehorcht. Das bedeutet jedoch nicht, daß nicht in besonderen Fällen auch das Membran-System angezeigt ist. Hierbei ist zwischen Reservoir und Haftkleberschicht eine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran angebracht.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

DE 44 00 770 C1

## Beispiel 1

66,7 g Triethylenglycolester von hydrierten Kolophonium (Staybelite Ester 3E/Fa. Hercules)  
 8,9 g Glycerinester von hydriertem Kolophonium (Staybelite Ester 10 E/Fa. Hercules).

- 5 8,9 g Ethylcellulose und  
 1 g Butylhydroxianisol werden bei 165°C ca. 1 1/2 Stunden durch Rühren homogenisiert.

Anschließend werden

10,0 g DL-Äpfelsäure zugegeben und ca. 2 Stunden gerührt. Danach werden

2,5 g Estradiol zugegeben und nochmals 2 Stunden bei 165°C gerührt.

- 10 Die so erhaltene wirkstoffhaltige Klebmasse wird mit einer Hotmelt-Beschichtungsanlage (Düsenauftragssystem) so auf eine wiederablösbare Schutzschicht (Hostaphan RN 100 einseitig mit Silikon beschichtet — Fa. Kalle) beschichtet, daß ein wirkstoffhaltiges Reservoir mit einem Flächengewicht von 80 g/m<sup>2</sup> resultiert. Auf dieses Reservoir wird die undurchlässige Rückschicht (Polyesterfolie, 15 µm dick) aufkaschiert. Anschließend werden 16 cm<sup>2</sup> große Wirkstoffpflaster gestanzt.

- 15 Analytik:

— Die Wirkstofffreisetzung der 16 cm<sup>2</sup> großen transdermalen Pflaster wird nach der in der USP XXII beschriebenen Rotating bottle-Methode in 0,9%iger Kochsalzlösung bei 37°C bestimmt.  
 — Zur Messung der Mäusehautpenetration wird die Haut von haarlosen Mäusen in die Franz-Zelle eingespannt. Auf die Haut wird ein estradiolhaltiges Pflaster mit einer Fläche von 2,54 cm<sup>2</sup> aufgeklebt und die Wirkstofffreisetzung bei 37°C (Akzeptormedium: 0,9%ige Kochsalzlösung) gemessen (Literatur: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1. Auflage — 1991)).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

## Analysenergebnisse

Bsp.	Estradiolgehalt µg/16 cm <sup>2</sup>	in vitro-Freisetzung µg/16 cm <sup>2</sup> · 4 Std.	Meerschweinchenhautpenetration µg/16 cm <sup>2</sup> · 24 Std.
1	2120	367	114
nach DE 39 33 460	3200	1080	96

\* 48 Std.-Wert minus 24 Std.-Wert

Wie die Tabelle zeigt, erhält man eine deutlich bessere Penetration durch die Mäusehaut, wie das Vergleichsbeispiel nach DE 39 33 460 unter Beweis stellt.

## Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern und mindestens einem Penetrationsverstärker hergestellt ist und einer wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Penetrationsverstärker aus der Gruppe von Substanzen auf Basis von Carbonsäuren, bestehend aus Glycoisäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Mandelsäure, 2-Hydroxyzimtsäure, 3-Hydroxyzimtsäure, trans-4-Methoxyzimtsäure, 2-Hydroxyoctansäure, Tropasäure, Gallussäure, Shikimisäure, Benzilsäure, Benzol-1,2,4-tricarbonsäure, Dimethyl-3-oxoglutarat, 3-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 2-Oxoglutarinsäure, Brenztraubensäure, 4-Aminobuttersäure, 6-Aminohexansäure, 11-Aminoundecansäure, Asparaginsäure, 2-Aminobenzoessäure, 3-Aminobenzoessäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, 2-Phenylbuttersäure, 4-Phenylbuttersäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, trans-2-Dodecandisäure, Tridecandisäure, Tetradecondisäure, Pentadecandisäure, Diglycolsäure, Piperidin-4-carbonsäure, Pyrazin-2-carbonsäure, Pyrazin-2,3-dicarbonsäure, Pyridin-2-carbonsäure und Nicotinsäure, Pimelinsäuremonomethylester, Malonsäurediamid, Adipinsäurediamid, Pyrazin-2-carbonsäurediamid, Bernsteinsäurediamid ausgewählt ist.
2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Penetrationsverstärker in einer Konzentration von 0,01 — 20 Gew.% enthält.
3. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber

- Polymere in einer Konzentration von mindestens 6 Gew.% enthält.
4. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber klebrig-machende Harze in einer Konzentration von 5—94 Gew.% enthält.
5. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Wirkstoff in einer Konzentration von insgesamt 2—15 Gew.% enthält.
6. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei einer kombinierten Verabreichung das molare Verhältnis von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten und Gestagenen 1 : 1 bis 1 : 10 ist.
7. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir bis zu 5 Gew.-% Hilfsstoffe aus der Gruppe, bestehend aus Farbstoffen, Füllstoffen, Alterungsschutzmitteln und Weichmachern mit Antioxidantien enthält.
8. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten gebildet ist.
9. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke des Reservoirs im Bereich von 0,02—1,0 mm liegt.
10. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1—9, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir im Falle unzureichender Eigenklebrigkeit zur Haut mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht oder einem haftklebenden Rand versehen ist.
11. Verfahren zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pflasters nach einem der Ansprüche 1—10, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus Lösung, Dispersion oder Schmelze gebildet wird.
12. Verwendung des Wirkstoffpflasters nach einem der Ansprüche 1—10 zur Herstellung eines Arzneimittels für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**